

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 692 579

(21) N° d'enregistrement national :

92 07461

(51) Int Cl⁵ : C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 19.06.92.

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Agourias Constantin, Chantot Jean-François, Denis Alexis et Le Martret Odile.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.12.93 Bulletin 93/51.

(73) Titulaire(s) :

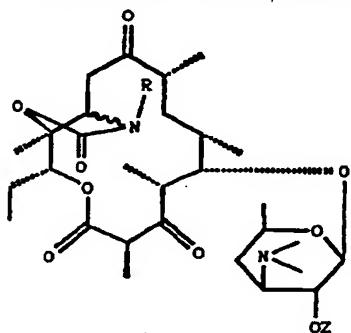
(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

(74) Mandataire : Tonnellier Marie-José Roussel-Uclaf.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(54) Nouveaux dérivés de la picromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I):



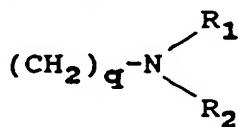
(I)

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou forment avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique

q représente un nombre entier compris entre 0 et 6,
Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Les produits de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antibiotiques.

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkoxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



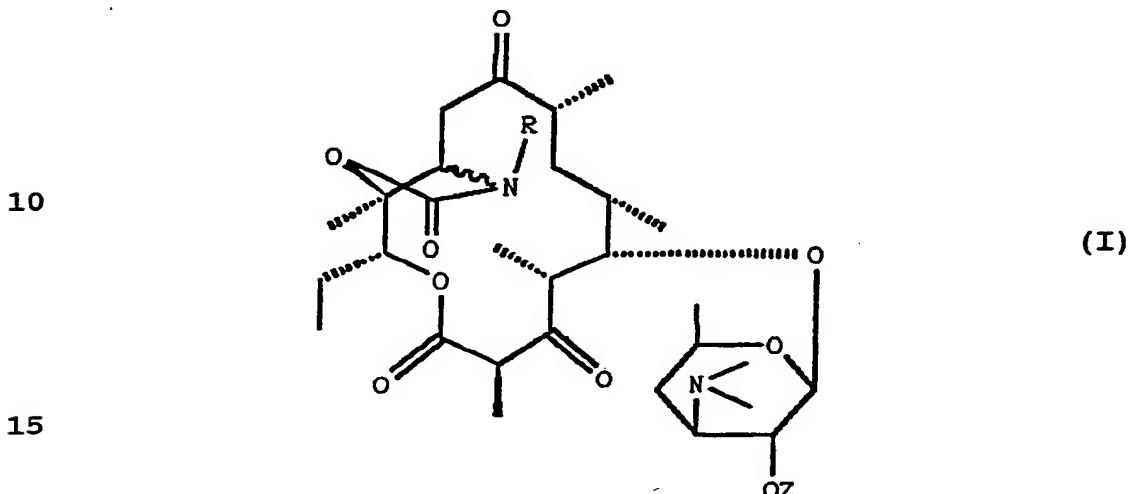
FR 2 692 579 - A1



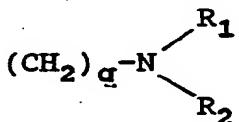
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la picromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

5



20 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de car-



R₁ et R₂ identiques ou différents représentant un atome
25 d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant
jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote
un radical hétérocyclique

q représente un nombre entier compris entre 0 et 6,
Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide
30 carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi
que les sels d'addition avec les acides des composés de
formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels 35 formés avec les acides acétique, propionique, trifluoro-acétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluenesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les

acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Dans la définition des produits de l'invention :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- le radical aralkyle est de préférence un radical $(C_6H_5)-(CH_2)_a$, a étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphtyle,
- 10 - le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy,
- 15 - le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle.
- 20 Parmi les composés de l'invention, on peut citer de préférence les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, par exemple ceux dans lesquels R représente un radical phénylbutyle, ainsi que ceux dans lesquels Z représente un 25 atome d'hydrogène.

Comme composé préféré de l'invention, on peut citer le composé dont la préparation est donnée ci-après à l'exemple 1.

Les produits de formule générale (I) possèdent une bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les 30 staphylocoques, les streptocoques et les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies 35 malignes de la face ou cutanées, pyodermes, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aigües primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires,

les streptococcies telles que les angines aigües, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir le produit de l'exemple 1 ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

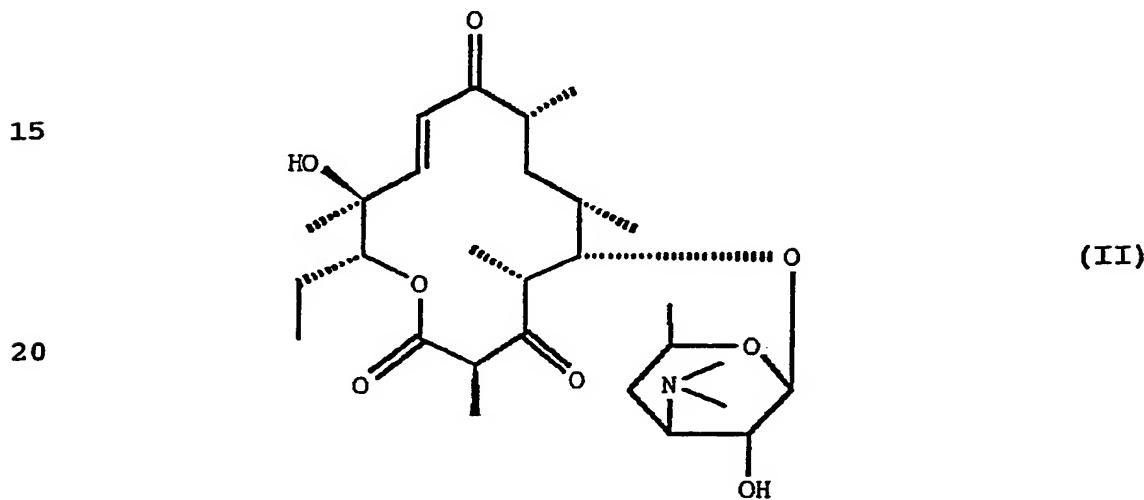
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous

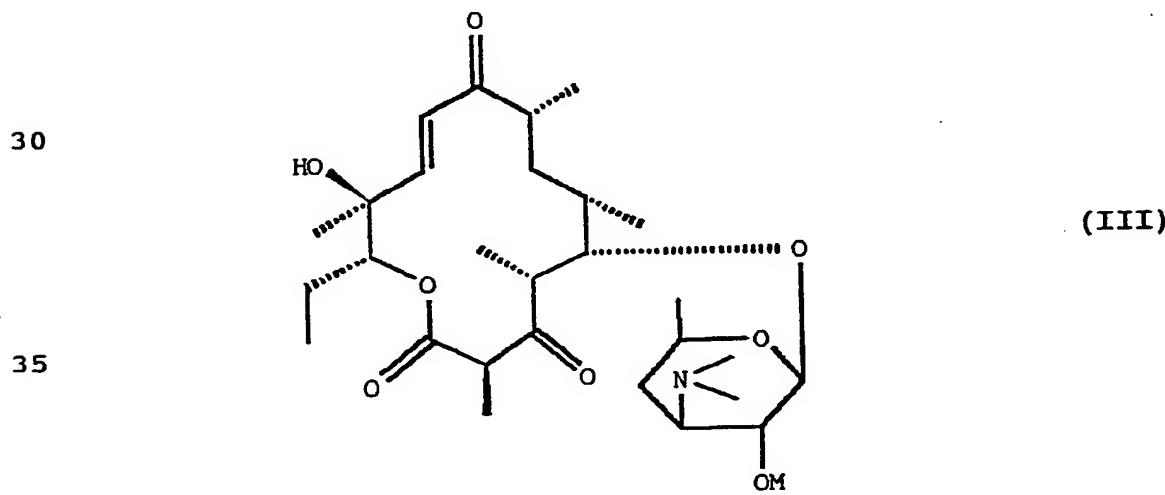
forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 100 mg et 500 mg par jour par voie orale, chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet la picromycine de formule (II) :

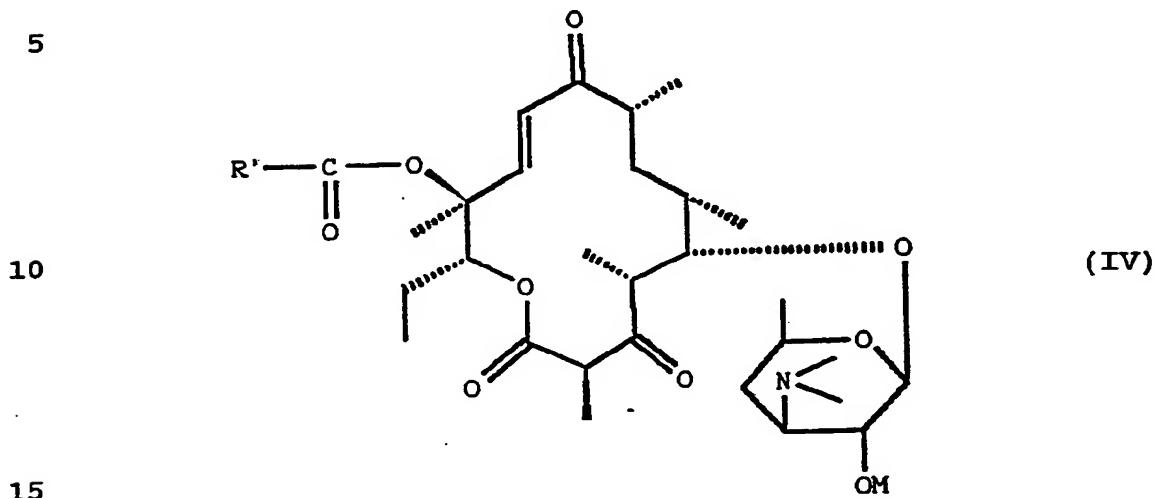


25 à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (III) :



dans laquelle OM représente un groupement hydrolyxe bloqué que l'on soumet à l'action d'un agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 pour obtenir le composé de formule (IV) :

5



10

15

(IV)

20



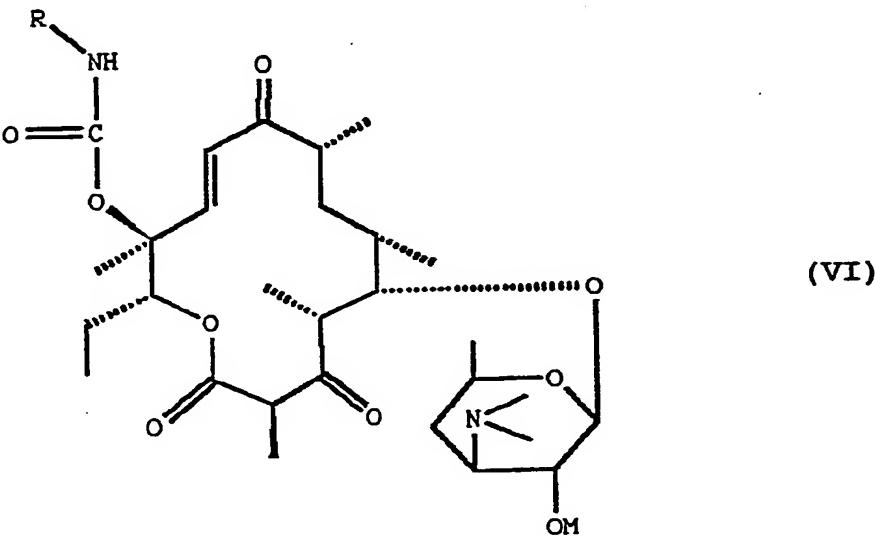
(V)

dans laquelle R' représente un groupe partant que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :

25

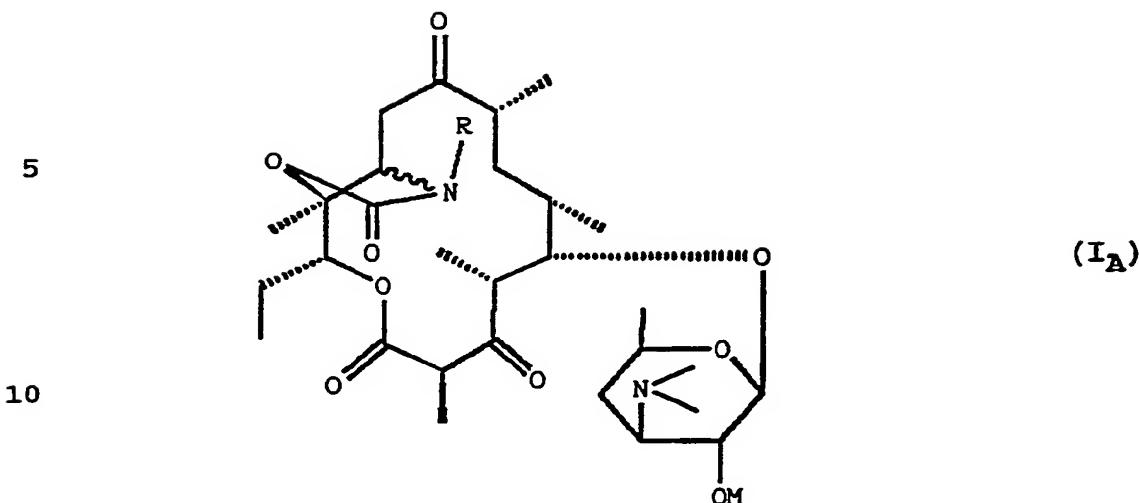
30

35



(VI)

que l'on soumet à une cyclisation du type Michaël pour obtenir le composé de formule (I_A) :



que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de clivage de 15 l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) dans laquelle Z est un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'estérification et à l'action d'un acide pour en former le sel.

Le produit de départ, la picromycine est un produit bien 20 connu (cf Merck, Index 10ème édition, rubrique 7292).

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de 1'invention :

- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un acide ou un dérivé fonctionnel d'acide, par exemple un anhydride d'acide, un halogénure d'acide ou des dérivés du silicium,
- l'agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 est le carbonyldiimidazole,
- la cyclisation du carbamate est effectuée par chauffage,
- 30 - la libération de l'hydroxyle en 2' est réalisée par méthanolysye.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé caractérisé en ce que, pour obtenir le produit de formule (IV), dans laquelle R' représente un radical imidazolyle, on 35 fait réagir le carbonyle diimidazole.

Les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé sont nouveaux, l'invention a donc pour objet à titre de produits chimiques nouveaux, les composés de for-

mules (III), (IV) et (VI).

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (III), (IV) et (VI) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.

10 STADE A : 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine

On ajoute 829 mg de carbonate de potassium et 0,7 cm³ d'anhydride acétique dans une suspension renfermant 2,63 mg de 15 picromycine et 50 cm³ d'acétone. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 40 heures à la température ambiante. On filtre, concentre, reprend à l'acétate d'éthyle, lave, sèche, filtre et concentre. On obtient 3,46 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange 20 éther isopropylique-triéthylamine (8-2). On obtient 2,61 g de produit recherché.

ccm Rf = 0,6 (éluant chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (9-1-0,06)).

RMN CDCl₃

25	0,88 (t)	CH ₃ -CH ₂
	0,98 (d) 1,11 (d) 1,22 (d) } 1,24 (d) 1,48 (d) }	les CH ₃ -CH
	1,34 (s)	12 Me
	2,04 (s)	O-Ac
30	2,26 (s)	N-Me ₂
	- 3,75	H ₃ ' et H ₈
	3,00 (m)	H ₄
	3,58 (m)	H'5
	3,74 (q)	H ₂
35	4,50 (d)	H'1
	4,82 (dd)	H'2
	5,01 (dd)	H ₁₃
	6,22 (d)	H ₁₀

6,75 (d)

H₁₁

STADE B : 2'-acétate et 1³-(1H-imidazole 1-carboxylate) de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-5 érythromycine

A une suspension de 0,288 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile et 5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°C, 1,7 g du produit obtenu au stade A en solution dans 17 cm³ de tétrahydrofurane. Puis, en 20 minutes on ajoute 1,95 g de carbonyldiimidazole (CDI) en suspension dans 75 cm³ de tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 0°C pendant 3/4 d'heure. On filtre l'insoluble. On concentre le filtrat, le reprend dans une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 1,8 g de produit recherché.

ccm Rf = 0,12 (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2)).

RMN CDCl₃ 300 MHz ppm

0,93 (t)	15 Me
20 1,14 (d) 1,21 (d) } 1,27 (d) 1,38 (d) }	les CH ₃ -CH
1,78 (s)	12 Me
1,92 (s)	CH ₃ CO
2,25 (s)	N-Me ₂
25 2,75 (td)	H ₃ '
3,11 (m)	H ₈
3,56 (m)	H' ₅
3,83 (q)	H ₂
4,41 (d)	H' ₁ + H ₅
30 4,81 (dd)	H' ₂
5,44 (dd)	H ₁₃
6,02 (d) et 6,49 (d)	Δ10-11
7,7 (m)	
7,46 (m) }	H de l'imidazole
35 8,20 (m).	

STADE C : 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-

érythromycine.

A une solution de 1,32 g du produit obtenu au stade précédent dans 5 cm³ d'acétonitrile à 10 % d'eau, on ajoute 1,58 cm³ de 4-phénylbutylamine. On porte la solution obtenue à 5 44°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au chlorure de méthylène et lave à l'eau, sèche, filtre et concentre à sec. On obtient 1,79 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate 10 d'éthyle-triéthylamine (97-3). On obtient 670 mg du produit recherché.

RMN CDCl₃ 400 MHz ppm

0,92 (t)	CH ₃ -CH ₂
1,00 (d) 1,10 (dd) }	les CH ₃ -C
15 1,49 (d) 1,20 à 1,26 }	
2,06 (s)	O-Ac
2,25 (s)	N(Me) ₂
~2,90 (m)	1H }
3,04 (m)	1H }
20 ~3,52 (m)	H ₅ ' et C-NCH ₂ (déficitaire)
	 O
3,73 (dl)	H ₁₁
3,80 (q1)	H ₂
4,18 (dd)	H ₅
25 4,39 (d)	H' ₁
4,80 (dd)	H' ₂
4,92 (dd)	H ₁₃
4,12 à 7,30	phényle.

STADE D : 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-30 ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine

On maintient sous agitation pendant 20 heures à la température ambiante, une solution renfermant 0,247 g de produit préparé au stade précédent dans 6 cm³ de méthanol. On concentrer le produit obtenu. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-triéthylamine (8-2). On obtient 220 mg du produit recherché.

Rf = 0,12 (éluant éther isopropylique-triéthylamine (8-2)).

Spectre de RMN CDCl₃ 400 MHz

0,93 (t)	<u>CH₃</u> -CH ₂
1,04 (d) - 1,24 (d)	<u>CH₃</u> -CH
1,34 (d) - 1,49 (d)	
5 1,26 (s)	12-Me
2,31 (s)	N(CH ₃) ₂
~2,90	H ₄ et H ₈
~3,17 (m)	
3,27 (dd)	H ₂ '
10 3,75 (dl J=9,5)	H ₁₁
3,85	H ₂
~3,53 (m)	H ₅ ' et C-N-CH ₂ O
4,25 (dd, J=4,5 et 8,5)	H ₅
15 4,31 (d)	H' ₁
4,93 (dd)	H ₁₃
7,10 à 7,30	le phényle.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION.A) Activité *in vitro*.

20 Méthode des dilutions en milieu liquide.

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche

25 bactérienne.

Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

30 Les résultats suivants ont été obtenus :

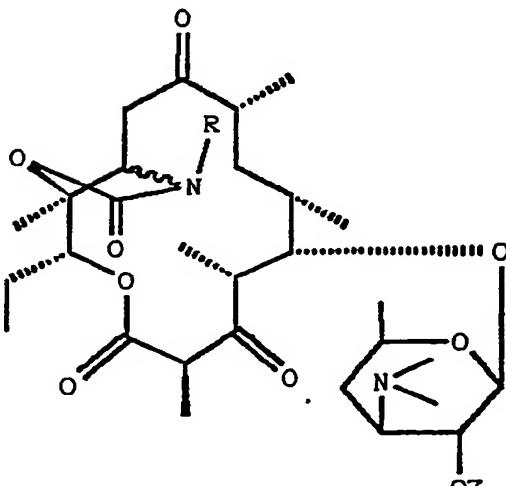
1) <u>Produit de l'exemple 1</u> - Lecture après : 24 h.	
staphylococcus aureus 011UC4	5
staphylococcus aureus 011HT17	5
staphylococcus aureus 011G025I	10
35 <u>Streptococcus pyogenes</u>	0,15
groupe A 02A1UC1	
streptococcus agalactiae	0,08
groupe B 02B1HT1	

<i>Streptococcus</i> sp	0,15
groupe C 02C0CB3	
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,6
groupe D 02D2UC1	
5 <i>Streptococcus faecium</i>	0,3
groupe D 02D3HT1	
<i>Streptococcus mitis</i>	0,15
02mitCB1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
10 032UC1	

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :

5

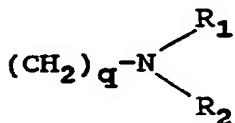


10

15

(I)

20 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



25 R_1 et R_2 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un radical hétérocyclique

q représente un nombre entier compris entre 0 et 6,

30 Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels R représente un radical aralkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2, dans lesquels R représente un radical phénylbutyle.

4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

5) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication
5.1. dont le nom suit :

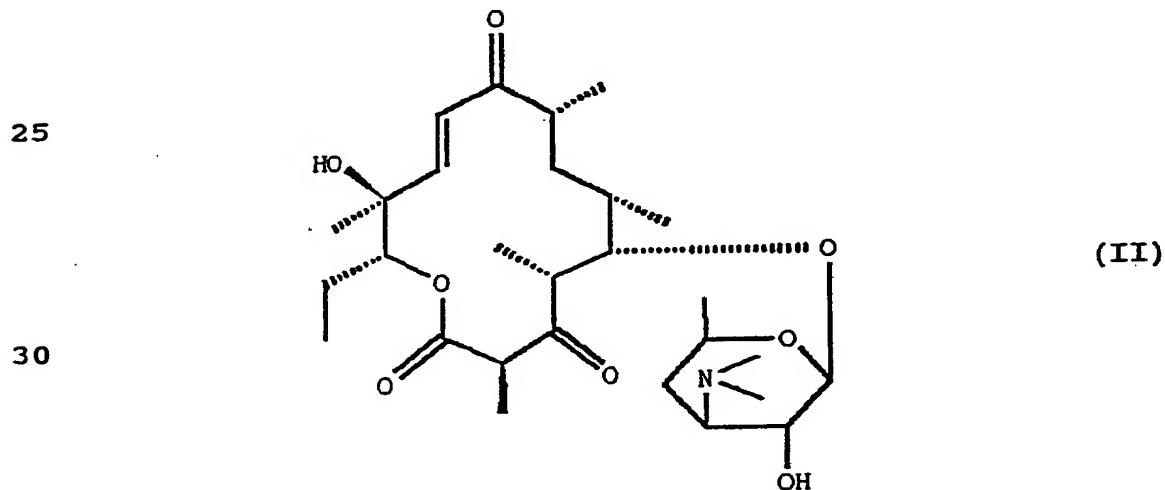
- 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.

6) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels
10 que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 ainsi
que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement
acceptables.

7) A titre de médicament, le composé défini à la revendication
5 ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceuti-
15 quement acceptables.

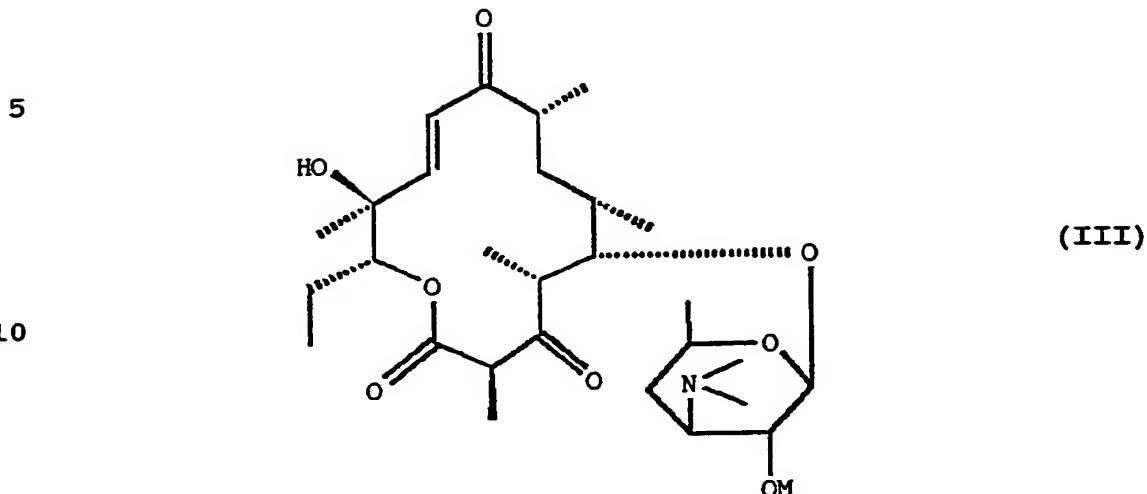
8) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 6 ou 7.

9) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caracté-
20 risé en ce que l'on soumet la picromycine de formule (II) :

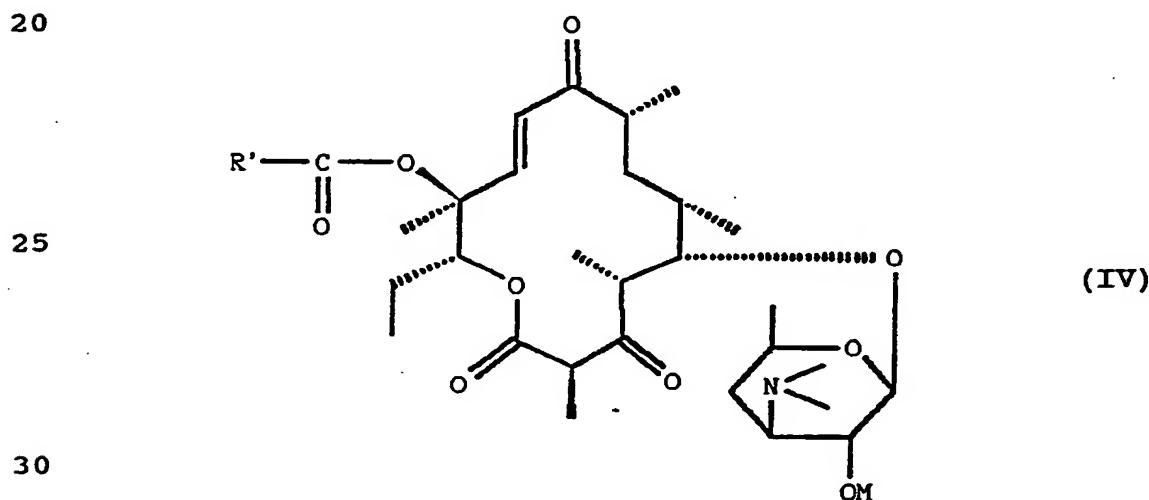


35

à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (III) :



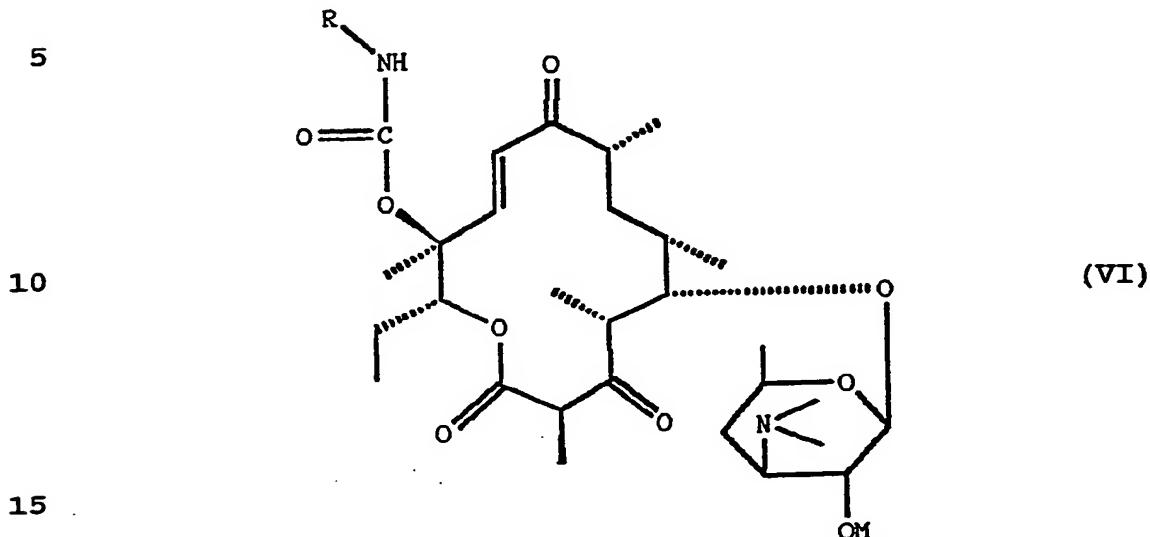
15 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué que l'on soumet à l'action d'un agent susceptible d'activer l'hydroxyle en 12 pour obtenir le composé de formule (IV) :



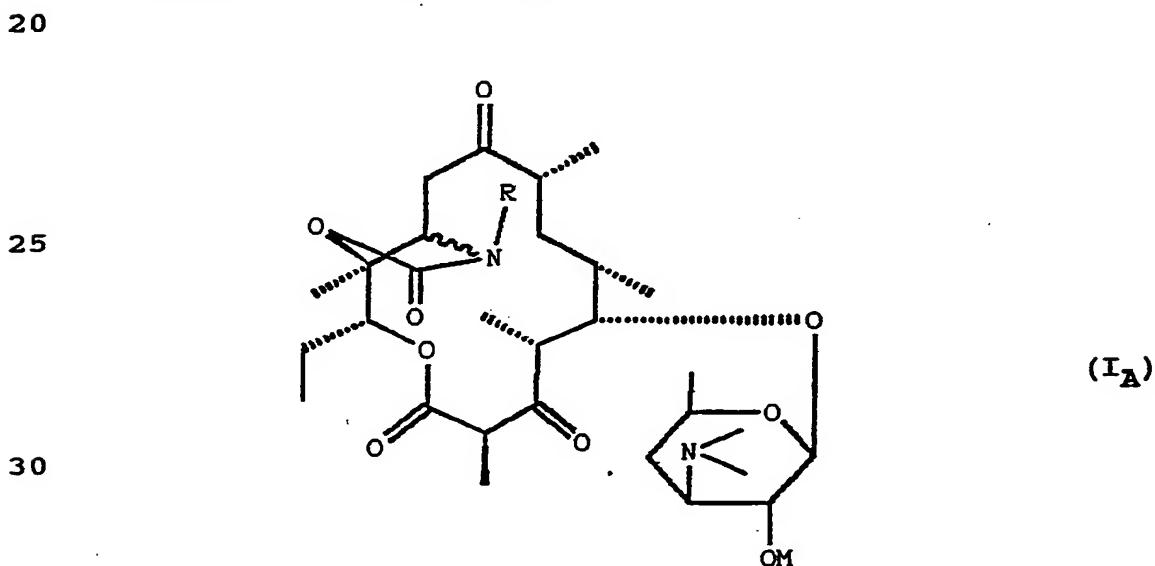
35 dans laquelle R' représente un groupe partant que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (V) :



dans laquelle R conserve la même signification que dans la revendication 1 pour obtenir le composé de formule (VI) :



que l'on soumet à une cyclisation du type Michaël pour obtenir le composé de formule (I_A) :



35

que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent de clivage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) dans laquelle Z est un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré

à l'action d'un agent d'estérification et à l'action d'un acide pour en former le sel.

10) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que pour obtenir le produit de formule (IV), dans laquelle R' 5 représente un radical imidazole, on fait réagir le carbonyle diimidazole.

11) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formules (III), (IV) et (VI).

12) A titre de produits chimiques tels que définis à la revendication 11 :

- le 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine,
- le 2'-acétate et 12-(1H-imidazole 1-carboxylate) de 15 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 10,11-didéhydro 6,11-didéoxy 3-oxo-érythromycine,
- le 2'-acétate de 3-dé((2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 10-déméthyl 3-oxo 12,11-(oxy- 20 carbonyl ((4-phénylbutyl) imino)) 6,11,12-tridéoxy-érythromycine.

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FR 9207461
FA 472415

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	WO-A-9 209 614 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) * abrégé * ---	1-12
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 152654m. RENGARAJU ET AL. 'A New Macrolide Antibiotic Kayamycin 10,11-dihydro-5-O-mycaminosyl Narbonolide Produced by Nocardiopsis.' page 363 ; colonne 1 ; * abrégé * & MEIJI SEIKA KENKYU NENPO no. 24, 1985, pages 52 - 54 ---	1-12
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 176805n. T.FUJIWARA ET AL. '4'-O-(4-O-Acylmycarosyl)mycaminosylnarbonolides.' page 772 ; colonne 2 ; * abrégé * & JP-A-62 029 595 (TOYO JOZO CO., LTD....) ---	1-12
X	TETRAHEDRON SUPPLEMENT NO.1 vol. 37, 1981, pages 165 - 173 H.OGURA ET AL. 'Stereochemistry of Macrolides. IV. Conformational Studies on 14-Membered Macrolide "Diamond Lattice" Conformation Models.' *page 167, compounds 3 and 5* -----	11
Date d'achèvement de la recherche 24 FEVRIER 1993		Examinateur SCOTT J.R.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- P : membre de la même famille, document correspondant		